

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : 2.121.529  
(A utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction.)  
②1 N° d'enregistrement national : 71.47771  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

⑬ DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

②2 Date de dépôt ..... 31 décembre 1971, à 14 h 9 mn.  
④1 Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 34 du 25-8-1972.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00.

⑦1 Déposant : MERCK & CO. INC., résidant aux États-Unis d'Amérique.

Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Paillet & Martin.

⑤4 Agents de relachement des muscles du squelette.

⑦2 Invention de :

③③ ③② ③① Priorité conventionnelle : Demandes de brevets déposées aux États-Unis d'Amérique le  
5 janvier 1971, n. 104.139, le 28 janvier 1971, n. 110.609, le 8 mars 1971,  
n. 122.247 et le 5 avril 1971, n. 131.471 au nom de Carl E. Nelson.

La présente invention concerne des compositions et des procédés pour provoquer le relâchement des muscles du squelette. Plus particulièrement, elle concerne une association avantageuse de cyclobenzaprine et de l'une des matières suivantes :

- 5 1) Indométhacine
- 2) Chlordiazépoxide
- 3) Phénylbutazone ou oxyphenbutazone
- 4) Un corticostéroïde anti-inflammatoire tel que la prednisolone, la bétaméthasone, la dexaméthasone, la triamcino-  
10 lone, la méthylprednisolone et la prednisone.

Les spasmes musculaires et les troubles du même genre affectant les muscles du squelette atteignent une fraction importante de la population et sont associés à des conditions telles que l'hernie du disque intervertébral, des entorses et foulures de  
15 muscles et de ligaments, des lésions en coup de fouet, des fractures, des luxations, l'arthrite, des crampes, de la sciaticque, des troubles du bas du dos, des accidents cérébrovasculaires, la maladie de Parkinson, etc. Actuellement, on utilise divers médicaments pour essayer d'atténuer le spasme musculaire et la dou-  
20 leur associée, mais malheureusement l'utilisation de ces diverses matières s'accompagne d'effets secondaires et d'une toxicité qui limitent l'utilité des matières. En conséquence, on continue à rechercher une médication ayant un effet très spécifique sur le spasme musculaire quand elle est administrée par la voie orale  
25 ou par voie parentérale et ayant en même temps un minimum d'effets secondaires et de contre-indications.

Comme dans le cas de la plupart des agents thérapeutiques d'origine synthétique, le pharmacologiste expérimental et le clinicien cherchent des moyens par lesquels les doses, si  
30 basses qu'elles soient actuellement, pourraient être réduites sans gêner l'effet physiologique désiré. On conduit constamment des études sur une grande variété de médicaments bien connus en pensant à cet objectif. Quand elles sont couronnées de succès, ces études peuvent évidemment conduire à une diminution notable  
35 des risques de réaction au médicament en ce qui concerne les individus qui ont une idiosyncrasie particulière envers des substances synthétiques.

La cyclobenzaprine, ou un sel pharmaceutiquement accep-

table de ce composé, s'est révélée utile comme agent de relâchement des muscles du squelette et fait l'objet de la demande de brevet canadien n° 87.562 déposée le 7 juillet 1970. La cyclobenzaprine est très efficace dans le traitement du spasme musculaire et d'autres troubles musculaires similaires associés à des lésions ou provoqués par des lésions ou se produisant spontanément sans cause connue.

L'indométhacine est un agent thérapeutique connu possédant une activité anti-inflammatoire, analgésique et anti-pyrétique. Elle s'est révélée particulièrement utile dans le traitement symptomatique d'états arthritiques et d'états du même genre.

Le concept de la présente invention concerne une intégration avantageuse de cyclobenzaprine et d'indométhacine dans le traitement de troubles aigus et chroniques des muscles du squelette dans lesquels l'inflammation, la douleur, le spasme et la spasmodicité sont des constituants du complexe de symptômes. Ces syndromes comprennent la bursite, la synovite, la ténosynovite, la fibrosite (myosite, fibromyosite, lumbago), les entorses et foulures, le trauma musculaire, le torticolis, la lésion en coup de fouet et l'exacerbation du rhumatisme articulaire.

Les constituants de la composition sont mutuellement complémentaires dans leur relation et dans leur action pharmacologique. Une importance particulière est présentée par le fait que, selon l'invention, des doses subcliniques des deux constituants peuvent être utilisées dans le traitement d'une hyperactivité du squelette se manifestant par de l'inflammation, de la douleur, du spasme, de la spasmodicité et de la rigidité. Ainsi, il est possible de réduire notablement la dose usuelle de chaque constituant, au moins de moitié, et de conserver cependant les avantages thérapeutiques complets, par exemple pour la cyclobenzaprine de 25 mg - 10 mg trois fois par jour à 12,5 mg - 5 mg trois fois par jour; pour l'indométhacine de 100 mg - 200 mg par jour à 50 mg - 100 mg par jour. Cela est d'une importance particulière car il en résulte une amélioration de la sécurité pour certaines populations de patients qui sont extrêmement sensibles au traitement par les médicaments comme les personnes âgées et en état de débilité.

En plus de la réduction des doses, l'intégration avantageuse de cyclobenzaprine et d'indométhacine réduit notablement les effets secondaires indésirables qui sont associés à l'utilisation clinique classique de l'indométhacine.

5 Comme la cyclobenzaprine, tout comme l'indométhacine, est une substance puissante, il est évidemment très souhaitable d'utiliser la dose la plus basse possible pour obtenir l'effet thérapeutique avantageux désiré. Selon la présente invention, on peut maintenant réduire sensiblement les doses des deux médicaments  
10 concernés de sorte que les effets secondaires indésirables sont éliminés ou réduits au minimum. En conséquence, on obtient une action pharmacologique plus efficace avec une réduction des effets secondaires toxiques car on a besoin de moins de chacun des constituants pour traiter le patient.

15 Par exemple, l'effet d'économie d'indométhacine obtenu grâce à l'invention évite ou réduit au minimum un ou plusieurs des effets secondaires associés au traitement par l'indométhacine comme les réactions gastro-intestinales.

Pour provoquer le relâchement des muscles du squelette,  
20 les composés de l'invention peuvent être administrés par voie orale, parentérale ou rectale dans des compositions contenant des supports, adjuvants et véhicules non toxiques pharmaceutiquement acceptables classiques. Le terme "parentéral" tel qu'il est utilisé ici englobe les techniques intraveineuse et intramusculaire.  
25 En plus du traitement d'animaux à sang chaud comme des souris, des rats, des chevaux, des chiens, des chats, etc, la combinaison de l'invention est efficace dans le traitement des humains. Il y a lieu de noter que la cyclobenzaprine et l'indométhacine peuvent être administrées en combinaison, c'est-à-dire en combinaison  
30 physique dans une seule forme de dosage unitaire; simultanément, chacune dans une forme de dosage séparée; successivement, c'est-à-dire une dose de cyclobenzaprine suivie d'une dose d'indométhacine par la même voie ou une voie différente d'administration.

35 Comme indiqué précédemment, il est maintenant possible selon la présente invention de réduire la dose usuelle de chaque constituant et de conserver cependant les avantages thérapeutiques complets. La cyclobenzaprine prise isolément serait utilisée de manière classique comme agent de relâchement des muscles à des

doses orales de 0,05 à 0,55 mg/kg de poids du corps et par jour. La dose pour un humain adulte varierait d'environ 10 mg à 25 mg trois fois par jour. Toutefois, quand elle est combinée avec l'indométhacine, la quantité de cyclobenzaprine peut être réduite au moins à une valeur comprise entre 5 mg et 12,5 mg trois fois par jour. On obtient des avantages similaires en ce qui concerne l'indométhacine qui est administrée de manière classique à une dose d'entretien comprise entre 100 mg et 200 mg par jour et qui peut maintenant, comme résultat de la présente invention, être administrée à raison de 50 à 100 mg environ par jour, sur la base d'une administration trois fois par jour ou quatre fois par jour. L'activité pharmacologique accrue de la combinaison est évidente sur une assez large plage des proportions des deux ingrédients principaux. En général, les rapports en parties en poids peuvent varier de 7 à 1 parties d'indométhacine pour une partie en poids de cyclobenzaprine; de préférence, de 6 à 4 parties en poids de la première par partie en poids de la dernière. On utilise des doses comparatives dans l'administration parentérale ou rectale.

La quantité d'ingrédient actif qui peut être combinée avec les matières de support pour produire une forme de dosage unique variera suivant l'hôte traité et le mode particulier d'administration. Par exemple, une composition prévue pour administration orale à des humains peut contenir de 2 mg à 25 mg de cyclobenzaprine combinés avec 10 mg à 50 mg d'indométhacine, en mélange avec une quantité appropriée et commode de matière de support qui peut varier de 5 à 95 % environ de la composition totale.

Le chlórdiazépoxyde (ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables) est un agent thérapeutique souple d'une valeur éprouvée pour le soulagement de l'anxiété, de la tension et de l'appréhension, il s'est révélé utile pour soulager l'anxiété et la tension douces et modérées se produisant seules ou en association avec des troubles des muscles du squelette et des réactions d'anxiété.

Les lieux d'action de la cyclobenzaprine et du chlórdiazépoxyde sont différents, la cyclobenzaprine agissant périphériquement à la jonction myoneurale et/ou sur le muscle du sque-

lette proprement dit, tandis que le chlórdiazépoxýde agit centralement sur le système limbique. Ainsi, l'administration combinée de deux agents qui agissent à des niveaux différents du système neuropsychique permet une réduction plus complète du spasme musculaire avec soulagement de la douleur et mobilité accrue des muscles concernés. Le résultat est une disparition plus rapide du spasme musculaire douloureux avec de plus courtes périodes d'indisponibilité. La combinaison de chlórdiazépoxýde est particulièrement intéressante dans le traitement de troubles psychophysiques comme la migraine de tension et la douleur du bas du dos dans laquelle le spasme, la spasmodicité et la rigidité sont fréquemment accompagnés de troubles émotifs comme l'appréhension, l'anxiété et l'agitation.

L'un des principaux inconvénients du chlórdiazépoxýde comme agent thérapeutique est l'apparition fréquente d'effets secondaires quand il est administré aux doses recommandées. Les effets secondaires indésirables qui sont associés au médicament comprennent la somnolence, l'ataxie, la confusion, les nausées et les symptômes extra-pyramidaux.

Les constituants de la composition sont mutuellement complémentaires dans leur relation et leur action pharmacologique. Une importance particulière est présentée par le fait que, selon l'invention, des doses subcliniques des deux constituants peuvent être utilisées dans le traitement d'une hyperactivité psychophysique du squelette se manifestant par des spasmes, de la spasmodicité et de la rigidité et accompagnée de troubles émotifs comme l'appréhension, l'anxiété et l'agitation. Ainsi, il est possible de réduire sensiblement la dose usuelle de chaque constituant, d'au moins moitié, et de conserver cependant les avantages thérapeutiques complets, par exemple pour la cyclobenzaprine de 25 mg - 10 mg trois fois par jour à 12,5 mg - 5 mg trois fois par jour; pour le chlórdiazépoxýde de 20 mg - 10 mg trois fois par jour à 10 mg - 5 mg trois fois par jour. Ceci est d'une importance particulière car il en résulte une amélioration de la sécurité pour certaines populations de patients qui sont extrêmement sensibles au traitement par les médicaments comme les personnes âgées et en état de débilité.

En plus de la réduction des doses, l'intégration avantageuse de cyclobenzaprine et de chlordiazépoxyde réduit notablement les effets secondaires indésirables qui sont associés à l'utilisation clinique classique du chlordiazépoxyde.

5 Comme la cyclobenzaprine, tout comme le chlordiazépoxyde, est une substance puissante, il est évidemment très souhaitable d'utiliser la dose la plus basse possible pour obtenir l'effet thérapeutique avantageux désiré. Selon la présente invention, on peut maintenant réduire sensiblement les doses des deux médicaments  
10 concernés de sorte que les effets secondaires indésirables sont éliminés ou réduits au minimum. En conséquence, on obtient une action pharmacologique plus efficace avec une réduction des effets secondaires toxiques car on a besoin de moins de chacun des constituants pour traiter le patient.

15 Un autre avantage intéressant qui est obtenu grâce à l'association selon l'invention est qu'il est maintenant possible de relâcher la tension psychique qui est souvent un facteur important et une source de complication chez les patients présentant des troubles des muscles du squelette sans provoquer des réactions paradoxiques comme de l'hyperexcitabilité, des hallucinations, de la confusion, de la dépression, de l'insomnie, de la  
20 rage et des états maniaques.

Pour provoquer le relâchement des muscles du squelette, les composés de l'invention peuvent être administrés par voie  
25 orale, parentérale ou rectale dans des compositions contenant des supports, adjuvants et véhicules non toxiques pharmaceutiquement acceptables classiques. Le terme "parentéral" tel qu'il est utilisé ici englobe les techniques intraveineuse et intramusculaire. En plus du traitement d'animaux à sang chaud comme des  
30 souris, des rats, des chevaux, des chiens, des chats, etc, la combinaison de l'invention est efficace pour le traitement des humains. Il y a lieu de noter que la cyclobenzaprine et le chlordiazépoxyde peuvent être administrés en combinaison, c'est-à-dire en combinaison physique dans une seule forme de dosage unitaire; simultanément, chacun dans une forme de dosage séparée;  
35 successivement, c'est-à-dire une dose de cyclobenzaprine suivie d'une dose de chlordiazépoxyde par la même voie ou une voie différente d'administration.

Comme indiqué précédemment, il est maintenant possible selon la présente invention de réduire la dose usuelle de chaque constituant et de conserver cependant les avantages thérapeutiques complets. La cyclobenzaprine prise isolément serait utilisée de manière classique comme agent de relâchement des muscles à des doses orales de 0,05 à 0,55 mg/kg de poids du corps et par jour. La dose optimale pour un humain adulte varierait d'environ 10 mg à 25 mg trois fois par jour. Toutefois, quand elle est combinée avec le chlordiazépoxycide, la quantité de cyclobenzaprine peut être réduite au moins à une valeur comprise entre 5 mg et 12,5 mg trois fois par jour. On obtient des avantages similaires en ce qui concerne le chlordiazépoxycide qui est administré de manière classique à raison de 10 mg à 20 mg trois fois par jour et qui peut maintenant, comme résultat de la présente invention, être administré à raison de 5 à 10 mg environ trois fois par jour. L'activité pharmacologique accrue de la combinaison est évidente sur une assez large plage de proportions des deux ingrédients principaux. En général, les rapports en parties en poids peuvent varier de 0,5 à 2,25 parties de cyclobenzaprine pour 1 partie en poids de chlordiazépoxycide; de préférence, de 0,75 à 1,25 partie en poids du premier constituant par partie en poids du deuxième. Par exemple, une composition comprenant 5 mg de cyclobenzaprine et 5 mg de chlordiazépoxycide administrée à raison de trois fois par jour ou quatre fois par jour est particulièrement avantageuse. Des doses comparatives sont utilisées dans l'administration parentérale ou rectale.

La quantité d'ingrédient actif qui peut être combinée avec les matières de support pour produire une forme de dosage unique variera suivant l'hôte traité et le mode particulier d'administration. Par exemple, une composition prévue pour administration orale à des humains peut contenir de 2 mg à 25 mg de cyclobenzaprine combinés avec 1 mg à 25 mg de chlordiazépoxycide en mélange avec une quantité appropriée et commode de matière de support qui peut varier de 5 à 95 % environ de la composition totale.

La phénylbutazone et l'oxyphenbutazone sont des agents thérapeutiques connus et dont on connaît la valeur dans le traitement de troubles rhumatismaux et de conditions inflammatoires non spécifiques.



La présente invention concerne une intégration avantageuse de cyclobenzaprine et de phénylbutazone ou d'oxyphenbutazone dans le traitement de troubles aigus et chroniques des muscles du squelette dans lesquels l'inflammation, la douleur, les spasmes et la spasmodicité sont des constituants du complexe de symptômes. Ces syndromes comprennent la bursite, la synovite, la ténosynovite, la fibrosite (myosite, fibromyosite, lumbago), les entorses et foulures, le trauma musculaire, le torticollis, la lésion en coup de fouet et les exacerbations de rhumatisme articulaire.

L'un des principaux inconvénients de la phénylbutazone ou de l'oxyphenbutazone comme agent thérapeutique est l'apparition fréquente d'effets secondaires quand on les administre aux doses recommandées. Les effets secondaires indésirables qui sont associés à ces médicaments comprennent la nausée, l'œdème, l'éruption médicamenteuse et la dyscrasie du sang.

Les constituants de la composition sont mutuellement complémentaires dans leur relation et leur action pharmacologique. Une importance particulière est présentée par le fait que, selon l'invention, des doses subcliniques des deux constituants peuvent être utilisées dans le traitement d'une hyperactivité du squelette se manifestant par de l'inflammation, de la douleur, des spasmes et de la spasmodicité. Ainsi, il est possible de réduire sensiblement la dose usuelle de chaque constituant, d'au moins moitié, et de conserver cependant les avantages thérapeutiques complets, par exemple pour la cyclobenzaprine de 25 mg - 10 mg sur une base d'administration deux fois, trois ou quatre fois par jour à 12,5 mg - 5 mg; pour la phénylbutazone ou l'oxyphenbutazone de la dose usuelle d'entretien de 300 mg - 600 mg par jour à 100 mg - 200 mg par jour. Ceci est d'une importance particulière car il en résulte une amélioration de la sécurité pour certaines populations de patients qui sont extrêmement sensibles au traitement par les médicaments comme les personnes âgées et en état de débilité.

En plus de la réduction des doses, l'intégration avantageuse de cyclobenzaprine et de phénylbutazone ou d'oxyphenbutazone réduit notablement les effets secondaires indésirables qui sont associés à l'utilisation clinique de la phénylbutazone ou de l'oxyphenbutazone.

Comme la cyclobenzaprine, de même que la phénylbutazone ou l'oxyphenbutazone, est une substance puissante, il est évidemment très souhaitable d'utiliser la dose la plus basse possible pour obtenir l'effet thérapeutique avantageux désiré. Selon la  
5 présente invention, on peut maintenant réduire sensiblement les doses des deux médicaments concernés de sorte que les effets secondaires se trouvent éliminés ou réduits au minimum. En conséquence, on obtient une action pharmacologique plus efficace avec une réduction des effets secondaires toxiques car on a besoin  
10 de moins de chacun des constituants pour traiter le patient.

Un autre avantage intéressant qui est obtenu grâce à la combinaison de l'invention est qu'il est maintenant possible de relâcher la tension psychique qui est souvent un facteur important et une source de complication chez les patients présentant  
15 des troubles des muscles du squelette sans provoquer des réactions paradoxiques comme de l'hyperexcitabilité, des hallucinations, de la confusion, de la dépression, de l'insomnie, de la rage et des états maniaques.

Pour provoquer le relâchement des muscles du squelette,  
20 les composés de l'invention peuvent être administrés par voie orale, parentérale ou rectale dans des compositions contenant des supports, adjuvants et véhicules non toxiques pharmaceutiquement acceptables classiques. Le terme "parentéral" tel qu'il est utilisé ici englobe les techniques intraveineuse et intramusculaire.  
25 En plus du traitement d'animaux à sang chaud comme des souris, des rats, des chevaux, des chiens, des chats, etc, la combinaison de l'invention est efficace pour le traitement des humains. Il y a lieu de noter que la cyclobenzaprine et la phénylbutazone ou l'oxyphenbutazone peuvent être administrées en combinaison, c'est-à-dire en combinaison physique dans une seule  
30 forme de dosage unitaire; simultanément, chacune dans une forme de dosage séparée; successivement, c'est-à-dire une dose de cyclobenzaprine suivie d'une dose de phénylbutazone ou d'oxyphenbutazone par la même voie ou une voie différente d'administration.  
35

Comme indiqué précédemment, il est maintenant possible selon la présente invention de réduire la dose usuelle de chaque constituant et de conserver cependant les avantages thérapeu-

tiques complets. La cyclobenzaprime prise isolément serait utilisée de manière classique comme agent de relâchement des muscles à des doses orales de 0,05 à 0,55 mg/kg de poids du corps et par jour. La dose optimale pour un humain adulte varierait de 30 à 75 mg environ par jour. Toutefois, quand elle est combinée avec de la phénylbutazone ou de l'oxyphenbutazone, la cyclobenzaprime peut être réduite au moins à des quantités de 15 à 25 mg par jour. On obtient des avantages similaires en ce qui concerne la phénylbutazone ou l'oxyphenbutazone que l'on administre d'une manière classique à raison de 300 à 600 mg par jour et que l'on peut maintenant administrer, comme résultat de la présente invention, à raison d'environ 100 mg à 400 mg par jour. L'activité pharmacologique accrue de la combinaison est évidente sur une assez large plage de proportions des deux ingrédients principaux. En général, les rapports en parties en poids peuvent varier de 1 partie de cyclobenzaprime pour 1 à 30 parties de phénylbutazone ou d'oxyphenbutazone; de préférence, de 16 à 7 parties en poids du deuxième constituant par partie en poids du premier. Par exemple, une composition contenant 5,0 mg et 50,0 mg de phénylbutazone ou d'oxyphenbutazone administrée sur une base de deux fois, trois fois ou quatre fois par jour est particulièrement avantageuse. Des doses comparatives sont utilisées dans l'administration parentérale ou rectale.

La quantité d'ingrédient actif qui peut être combinée avec les matières de support pour produire une forme de dosage unique variera suivant l'hôte traité et le mode particulier d'administration. Par exemple, une composition prévue pour administration orale à des humains peut contenir de 2 mg à 25 mg de cyclobenzaprime combinés avec 10 mg à 100 mg de phénylbutazone ou d'oxyphenbutazone en mélange avec une quantité appropriée et commode de matière de support qui peut varier de 5 à 95 % environ de la composition totale.

Selon la présente invention, on a trouvé que la combinaison de cyclobenzaprime et d'un stéroïde anti-inflammatoire tel que la prednisolone, la bétaméthasone, la dexaméthasone, la triamcinolone, la méthylprednisolone et la prednisone est particulièrement avantageuse dans le traitement de troubles aigus et chroniques des muscles du squelette dans lesquels l'inflammation,

la douleur, les spasmes et la spasmodicité sont des constituants du complexe de symptômes. Ces syndromes comprennent la bursite, la synovite, la ténosynovite, la fibrosite (myosite, fibromyosite, lumbago), les entorses et foulures, le trauma musculaire, le torticollis, la lésion en coup de fouet et les exacerbations de rhumatisme articulaire.

L'un des principaux inconvénients des stéroïdes comme agents thérapeutiques est l'apparition fréquente d'effets secondaires quand ils sont administrés aux doses recommandées pendant des laps de temps prolongés. Les effets secondaires indésirables qui sont associés au traitement par des hormones cortico-surrénales comprennent le catabolisme des protéines avec bilan négatif de l'azote, le déséquilibre des électrolytes, l'altération du métabolisme du glucose avec aggravation du diabète sucré, l'ostéoporose, les fractures spontanées, la myopathie, l'activation de l'ulcère peptique, l'aggravation de l'infection, l'hypertension, le faciès lunaire, l'hirsutisme, l'acné, l'insomnie et les troubles psychiques.

Les constituants de la composition sont mutuellement complémentaire dans leur relation et dans leur action pharmacologique. Une importance particulière est présentée par le fait que, selon la présente invention, des doses subcliniques des deux constituants peuvent être utilisées dans le traitement de troubles aigus et chroniques des muscles du squelette dans lesquels l'inflammation, la douleur, les spasmes et la spasmodicité sont des constituants du complexe de symptômes. Ainsi, il est possible de réduire sensiblement la dose usuelle de chaque constituant, au moins de moitié, et de conserver cependant les avantages thérapeutiques complets, par exemple pour la cyclobenzaprime de 25 mg - 10 mg trois fois par jour à 12,5 mg - 5 mg trois fois par jour. La dose usuelle d'entretien des corticoïdes est notablement réduite. Par exemple, selon la présente invention, l'administration associée de cyclobenzaprime permet une réduction des doses des corticoïdes suivants par rapport à leur dose usuelle d'entretien comme suit :

	Corticostéroïde	Dose classique d'entretien (mg/jour)	Dose (mg/jour) quand ils sont combinés a- vec la cyclobenzapri- ne
	Prednisolone	10 - 15	5 - 7,5
5	Bétaméthasone	1,2 - 2,4	0,6 - 1,2
	Dexaméthasone	2,0 - 3,0	0,5 - 1
	Triamcinolone	12,0 - 16,0	6 - 8
	Méthylprednisolone	12,0 - 16,0	6 - 8
10	Prednisone	10,0 - 15,0	5,0 - 7,5

Cela est d'une importance particulière car la réduction des doses de stéroïdes permet une amélioration de la sécurité pour certaines populations de patients qui sont extrêmement sensibles au traitement par les médicaments comme les personnes âgées et en état de débilité.

En plus de la réduction des doses, l'intégration avantageuse de la cyclobenzaprine et des stéroïdes anti-inflammatoires évite ou réduit notablement les effets secondaires indésirables qui sont associés à l'utilisation clinique classique de ces derniers agents. L'homme de l'art comprendra facilement que des corticostéroïdes anti-inflammatoires autres que ceux mentionnés ci-dessus peuvent être utilisés dans la mise en oeuvre de l'invention et que l'on obtient des résultats avantageux similaires.

Comme la cyclobenzaprine, de même que les stéroïdes, est une substance puissante, il est évidemment très souhaitable d'utiliser la dose la plus basse possible des deux agents pour obtenir l'effet thérapeutique avantageux désiré. Selon la présente invention, on peut maintenant réduire sensiblement les doses des deux médicaments concernés de sorte que les effets indésirables se trouvent éliminés ou réduits au minimum. En conséquence, on obtient une action pharmacologique plus efficace avec une réduction des effets secondaires toxiques, car on a besoin de moins de chacun des constituants pour traiter le patient.

Pour provoquer le relâchement des muscles du squelette, les composés de l'invention peuvent être administrés par voie orale, parentérale ou rectale dans des compositions contenant des supports, adjuvants et véhicules non toxiques pharmaceutique-

ment acceptables classiques. Le terme "parentéral" tel qu'il est utilisé ici englobe les techniques intraveineuse et intramusculaire. En plus du traitement d'animaux à sang chaud comme des souris, des rats, des chevaux, des chiens, des chats, etc, la  
5 combinaison de l'invention est efficace pour le traitement des humains. Il y a lieu de noter que la cyclobenzaprime et les corticoïdes peuvent être administrés en combinaison, c'est-à-dire en combinaison physique dans une seule forme de dosage unitaire; simultanément, chacun dans une forme de dosage séparée; successi-  
10 vement, c'est-à-dire une dose de cyclobenzaprime suivie d'une dose de corticoïde par la même voie ou une voie différente d'administration.

Comme indiqué précédemment, il est maintenant possible selon la présente invention de réduire la dose usuelle de chaque  
15 constituant et de conserver cependant les avantages thérapeutiques complets. La cyclobenzaprime prise isolément serait utilisée de manière classique comme agent de relâchement des muscles à des doses orales de 0,05 à 0,55 mg/kg de poids du corps et par jour. La dose optimale pour un humain adulte varierait de 30 à  
20 75 mg environ par jour. Toutefois, quand elle est combinée avec les corticoïdes, la cyclobenzaprime peut être réduite au moins à des quantités de 15 à 25 mg par jour. Des avantages similaires sont obtenus pour les corticoïdes qui sont administrés de manière classique à raison de 1 à 20mg par jour (suivant le corticoïde  
25 utilisé) et qui peuvent maintenant, comme résultat de la présente invention, être administrés à raison de 0,5 à 10 mg environ par jour. L'activité pharmacologique accrue de la combinaison est évidente sur une assez large plage de proportions des deux ingrédients principaux. En général, les rapports en parties en poids  
30 peuvent varier de 50 à 1,5 parties de cyclobenzaprime pour une partie en poids de corticoïde; la quantité dépendant du corticoïde particulier utilisé. Par exemple, les parties en poids de cyclobenzaprime qui peuvent être utilisées dans la mise en oeuvre de l'invention pour chaque partie en poids des stéroïdes indiqués  
35 précédemment sont les suivantes :

		Parties en poids de cyclobenzaprime par partie en poids de stéroïde		
Stéroïde		Intervalle approprié	Intervalle préfééré	Nombre optimal
5	(a) Prednisolone	5 - 2	3 - 1	2
	(b) Bétaméthasone	42 - 7 1/2	20 - 10	15
	(c) Dexaméthasone	50 - 10	25 - 15	20
	(d) Triamcinolone	4 - 1	3 - 2	2 1/2
	(e) Méthylprednisolone	4 - 1	3 - 2	2 1/2
10	(f) Prednisone	5 - 1	3 - 1 1/2	2

Des doses comparatives sont utilisées dans l'administration parentérale ou rectale.

La quantité d'ingrédient actif qui peut être combinée avec les matières de support pour produire une forme de dosage unique variera suivant l'hôte traité et le mode particulier d'administration. Par exemple, une composition prévue pour administration orale à des humains peut contenir de 2 mg à 25 mg de cyclobenzaprime combinés avec 0,5 à 10 mg de corticostéroïde en mélange avec une quantité appropriée et commode de matière de support qui peut varier de 5 à 95 % environ de la composition totale. Des exemples des formules de dosage qui peuvent être utilisées dans la mise en oeuvre de l'invention pour une administration deux fois, trois ou quatre fois par jour sont les suivants :

25	(a)	Cyclobenzaprime	5,0 mg
		Prednisolone	2,5 mg
	(b)	Cyclobenzaprime	5,0 mg
		Bétaméthasone	0,3 mg
	(c)	Cyclobenzaprime	5,0 mg
30		Dexaméthasone	0,25 mg
	(d)	Cyclobenzaprime	5,0 mg
		Triamcinolone	2,0 mg
	(e)	Cyclobenzaprime	5,0 mg
		Méthylprednisolone	2,0 mg
35	(f)	Cyclobenzaprime	5,0 mg
		Prednisone	2,5 mg

Les compositions pharmaceutiques contenant l'ingrédient actif peuvent être sous une forme appropriée pour utilisation

orale, par exemple sous la forme de comprimés, de suspensions aqueuses ou huileuses, de poudres ou granules dispersables, d'émulsions, de capsules dures ou molles ou de sirops ou élixirs. Les compositions prévues pour administration orale peuvent être

5 préparées par un procédé quelconque connu de l'homme de l'art pour la préparation de compositions pharmaceutiques et ces compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents choisis parmi les édulcorants, les parfums, les colorants et les agents de conservation de manière que l'on obtienne une préparation pharmaceuti-

10 quement élégante et d'un goût agréable. Les comprimés contiennent l'ingrédient actif en mélange avec des excipients non toxiques pharmaceutiquement acceptables qui conviennent pour la fabrication de comprimés. Ces excipients peuvent être, par exemple, des diluants inertes, comme du carbonate de calcium, du carbonate de

15 sodium, du lactose, du phosphate de calcium ou du phosphate de sodium; des agents de granulation et de désagrégation, par exemple de l'amidon de maïs ou de l'acide alginique; des liants, par exemple de l'amidon, de la gélatine ou de la gomme arabique, et des agents lubrifiants, par exemple du stéarate de magnésium, de

20 l'acide stéarique ou du talc. Les comprimés peuvent être non revêtus ou ils peuvent être revêtus par des techniques connues pour retarder la désagrégation et l'absorption dans le conduit gastro-intestinal et fournir ainsi une action soutenue pendant une période plus longue. Par exemple, on peut utiliser une ma-

25 tière retardatrice comme le monostéarate de glycéryle ou le distéarate de glycéryle ci-dessus ou une cire.

Des compositions pour utilisation orale peuvent aussi être présentées sous la forme de capsules en gélatine dure dans lesquelles l'ingrédient actif est mélangé avec un diluant solide

30 inerte, par exemple du carbonate de calcium, du phosphate de calcium ou du kaolin, ou sous la forme de capsules en gélatine molle dans lesquelles l'ingrédient actif est mélangé avec de l'eau ou une huile, par exemple de l'huile d'arachide, de l'huile de caca-huètes, de la paraffine liquide ou de l'huile d'olive.

35 Les suspensions aqueuses contiennent les matières actives en mélange avec des excipients convenables pour la préparation de suspensions aqueuses. De tels excipients sont des agents de mise en suspension, par exemple de la carboxyméthylcellulose sodique,



de la méthylcellulose, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de l'alginate de sodium, de la polyvinylpyrrolidone, de la gomme adragante ou de la gomme arabique; des agents dispersants ou mouillants peuvent être un phosphatide qu'on trouve dans la nature, par exemple de la lécithine, ou des produits de condensation d'un oxyde d'alcoylène avec des acides gras, par exemple du stéarate de polyoxyéthylène, ou des produits de condensation de l'oxyde d'éthylène avec des alcools aliphatiques à chaîne longue, par exemple de l'heptadécaéthylèneoxycétanol, ou des produits de condensation de l'oxyde d'éthylène avec des esters partiels dérivés d'acides gras et d'un hexitol comme du monooléate de polyoxyéthylène sorbitol, ou des produits de condensation de l'oxyde d'éthylène avec des esters partiels dérivés d'acides gras et d'anhydrides d'hexitols, par exemple du mono-oléate de polyoxyéthylène-sorbitane. Ces suspensions aqueuses peuvent aussi contenir un ou plusieurs agents de conservation, par exemple du p-hydroxy benzoate d'éthyle ou de n-propyle, un ou plusieurs agents colorants, un ou plusieurs parfums et un ou plusieurs édulcorants, comme du saccharose, de la saccharine ou du cyclamate de sodium ou de calcium.

On peut préparer des suspensions huileuses en mettant en suspension l'ingrédient actif dans une huile végétale, par exemple de l'huile d'arachide, de l'huile d'olive, de l'huile de sésame ou de l'huile de noix de coco, ou dans une huile minérale comme de la paraffine liquide. Les suspensions huileuses peuvent contenir un agent épaississant, par exemple de la cire d'abeilles, de la paraffine dure ou de l'alcool cétylique. Des édulcorants, comme ceux mentionnés ci-dessus, et des parfums peuvent être ajoutés pour donner une composition orale d'un goût agréable. Ces compositions peuvent être protégées par l'addition d'un anti-oxydant comme de l'acide ascorbique.

Des poudres et granules dispersables utilisables pour préparation d'une suspension aqueuse par l'addition d'eau contiennent l'ingrédient actif en mélange avec un agent dispersant ou mouillant, un agent de mise en suspension et un ou plusieurs agents de conservation. Des exemples appropriés d'agents dispersants ou mouillants et d'agents de mise en suspension sont ceux déjà mentionnés ci-dessus. Des excipients supplémentaires, par

exemple d s édulcorants, d s parfums et des colorants, peuvent aussi être présents.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent aussi être sous la forme d'émulsions d'huile dans l'eau. La phase  
5 huileuse peut être une huile végétale, par exemple de l'huile  
• d'olive ou de l'huile d'arachide, ou une huile minérale, par exemple de la paraffine liquide ou des mélanges de ces matières. Des agents émulsionnants appropriés peuvent être des gommes existant dans la nature, par exemple de la gomme arabique ou de la  
10 gomme adragante, des phosphatides existant dans la nature, par exemple de la lécithine de soja, et des esters ou esters partiels dérivés d'acides gras et d'anhydrides d'hexitols, par exemple du mono-oléate de sorbitane, et des produits de condensation de ces esters partiels avec de l'oxyde d'éthylène, par exemple du mono-  
15 oléate de polyoxyéthylène-sorbitane. Les émulsions peuvent aussi contenir des édulcorants et des parfums.

Des sirops et élixirs peuvent être préparés avec des édulcorants, par exemple du glycérol, du sorbitol ou du saccharose. Ces compositions peuvent aussi contenir un émollient, un  
20 agent de conservation et des parfums et colorants.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être sous la forme d'une préparation injectable stérile, par exemple sous la forme d'une suspension injectable stérile aqueuse ou oléagineuse. Cette suspension peut être préparée selon la technique connue en  
25 utilisant les agents dispersants ou mouillants et agents de mise en suspension appropriés qui ont été mentionnés ci-dessus. La préparation injectable stérile peut être aussi une solution ou suspension injectable stérile dans un diluant ou solvant non toxique acceptable pour administration parentérale, par exemple  
30 sous la forme d'une solution dans du 1:3-butanediol. Parmi les véhicules et solvants acceptables qui peuvent être utilisés, se trouvent l'eau, la solution de Ringer et une solution isotonique de chlorure de sodium. De plus, des huiles fixes stériles sont utilisées de manière classique comme solvant ou milieu de mise  
35 en suspension. A cet effet, on peut utiliser n'importe quelle huile fixe douce, y compris des mono- ou diglycérides synthétiques. De plus, des acides gras comme l'acide oléique sont utilisables dans la préparation de compositions injectables.

Pour administration parentérale, on peut préparer des formes de dosage unitaires à l'état liquide aqueux. Pour préparer la forme parentérale, une quantité mesurée d'ingrédient actif est placée dans une fiole et la fiole et son contenu sont  
 5 stérilisés et fermés de manière étanche. Une fiole annexée d'eau stérile est prévue comme véhicule pour former une suspension avant l'administration. Avantageusement, l'eau stérile peut contenir à l'état dissous un anesthésique local et un tampon. On peut former des solutions aqueuses parentérales en préparant un sel pharmaceutiquement acceptable approprié de l'ingrédient actif comme l'  
 10 acétate, le citrate, le tartrate, le maléate, le lactate, etc.

En variante, on peut préparer une suspension parentérale en mettant en suspension l'ingrédient actif dans une huile végétale acceptable pour administration parentérale avec ou sans  
 15 des adjuvants supplémentaires et en stérilisant après remplissage de fioles.

Pour utilisation orale vétérinaire, l'ingrédient actif est commodément préparé sous la forme d'un prémélange alimentaire. Le prémélange alimentaire peut comprendre l'ingrédient  
 20 actif en mélange avec un diluant pharmaceutique pouvant se manger du type mentionné précédemment comme de l'amidon, de la farine d'avoine, de la farine, du carbonate de calcium, du talc, de la farine de poisson séchée, etc. Le prémélange préparé est ensuite ajouté commodément à la nourriture normale, permettant ainsi une  
 25 médication pour l'animal au cours de son alimentation.

Les composés de l'invention peuvent aussi être administrés sous la forme de suppositoires pour administration rectale du médicament. On peut préparer ces compositions en mélangeant le médicament avec un excipient non irritant approprié qui est  
 30 solide aux températures ordinaires, mais liquide à la température rectale et qui fondra donc dans le rectum pour libérer le médicament. De telles matières sont le beurre de cacao et des polyéthylène-glycols.

L'expression "forme de dosage unitaire" telle qu'elle  
 35 est utilisée dans la description et les revendications désigne des unités physiquement discrètes appropriées comme doses unitaires pour des sujets humains et des animaux, chaque unité contenant une quantité prédéterminée de matière active calculée

de manière à produire l'effet thérapeutique désiré en association avec le diluant, support ou véhicule pharmaceutique requis. Les spécifications pour les nouvelles formes de dosage unitaires de la présente invention sont dictées par et dépendent directement de (a) les caractéristiques exceptionnelles de la matière active et l'effet thérapeutique particulier à obtenir et (b) les limitations inhérentes dans la technique de mélange d'une telle matière active pour utilisation thérapeutique chez des humains et des animaux, comme décrit en détail dans la présente description, ceci constituant des particularités de la présente invention. Des exemples de formes de dosage unitaires appropriées selon la présente invention sont des comprimés, des capsules, des pilules, des paquets de poudre, des multiples séparés de n'importe lesquelles des formes précédentes et d'autres formes comme décrit ici.

Il y a lieu de comprendre, toutefois, que les doses particulières pour un patient particulier quelconque dépendront de divers facteurs comprenant l'activité du composé particulier utilisé, l'âge, le poids du corps, l'état général, le sexe, le régime alimentaire, la durée de l'administration, la voie d'administration, la vitesse d'élimination, les médicaments combinés et la sévérité de la maladie particulière traitée. En général, le régime de dosage utilisé dans la mise en oeuvre des procédés de la présente invention est celui qui assure une réponse thérapeutique maximale jusqu'à ce qu'une amélioration soit obtenue et ensuite le niveau effectif minimal qui continue à apporter un soulagement.

Les exemples non limitatifs suivants montreront bien comment la présente invention peut être mise en oeuvre.

Exemple 1

	Par comprimé, mg
Cyclobenzaprine	5,000
Prednisolone	2,500
Lactose	79,000
Amidon de maïs	5,000
Acétate-phthalate de cellulose (à 2 % dans l'acétone)	<u>2,000</u>
	93,500

On ajoute :

Amidon de maïs	5,00
Gomme de Guar	5,00
Stéarate de magnésium	<u>2,00</u>
	105,50

- 5 La cyclobenzaprime, la prednisolone, le lactose et l'amidon de maïs sont réduits à l'état d'une poudre fine par broyage et remélange. Le mélange est granulé avec la solution d'acétate-phtalate de cellulose. La masse mouillée est passée à travers un tamis en acier inoxydable n° 10 et séchée dans l'obscurité à 43,3°C. Les granules séchés sont passés à travers un tamis en acier inoxydable n° 20 et on ajoute la quantité supplémentaire d'amidon de maïs, la gomme de Guar et le stéarate de magnésium. On comprime le mélange en utilisant un poinçon à courbure normale de 6,35 mm pour former des comprimés et les comprimés peuvent être revêtus d'une pellicule protectrice classique.

Exemple 2

	Par comprimé, mg
Cyclobenzaprime	5,0
20 Bétaméthasone	0,3
Phosphate dibasique de calcium	50,0
Lactose	45,0
Ethylcellulose (à 5 % dans l'éthanol)	<u>2,0</u>
	102,3
25 On ajoute :	
Amidon de maïs	5,0
Stéarate de magnésium	<u>1,0</u>
	108,3

- 30 La cyclobenzaprime, la bétaméthasone, le phosphate de calcium et le lactose sont mélangés de manière à former une poudre fine, c'est-à-dire passant à travers un tamis de 0,25 mm d'ouverture de maille. La poudre est granulée avec la solution d'éthyl-cellulose et la masse humide est passée à travers un tamis n° 10, séchée à 43,3°C et passée à travers un tamis en acier inoxydable n° 20. On ajoute l'amidon de maïs et le stéarate de magnésium et on comprime le mélange en comprimés avec un poinçon de 6,35 mm. Ces comprimés peuvent être revêtus d'une pellicule protectrice.

Exemple 3

		Par comprimé, mg
	Cyclobenzaprine	5,0
	Dexaméthasone	0,25
5	Lactose	87,17
	Amidon de maïs	5,00
	Acétate-phtalate de cellulose (2 % dans l'acétone)	2,00
	On ajoute :	
10	Amidon de maïs	5,00
	Gomme de Guar	5,00
	Stéarate de magnésium	2,00
	Les comprimés sont préparés comme décrit dans l'Exemple 1.	

1.

15 Exemple 4

		Par comprimé, mg
	Cyclobenzaprine	5,0
	Triamcinolone	2,0
	Phosphate dibasique de calcium	80,0
20	Stéarate de magnésium	1,0
	On ajoute :	
	Amidon de maïs	5,0
	Stéarate de magnésium	1,0
	Les comprimés sont préparés comme décrit dans l'Exemple 1.	

25 1.

Exemple 5

		Par comprimé, mg
	Cyclobenzaprine	5,0
	Méthylprednisolone	2,0
30	Phosphate dibasique de calcium	80,0
	Stéarate de magnésium	1,0
	On ajoute :	
	Amidon de maïs	5,0
	Stéarate de magnésium	1,0
35	Les comprimés sont préparés comme dans l'Exemple 1.	
	On donne ci-après des exemples de capsules contenant de la cyclobenzaprine et des corticostéroïdes :	

71 47771

-cc-

2121529

Exemple 6

	Par capsule, mg
Cyclobenzaprine	5,0
Prednisone	2,5
5 Lactose	415,25
Stéarate de magnésium	2,00

La poudre mélangée est encapsulée.

Exemple 7

	Par capsule, mg
Cyclobenzaprine	4,0
10 Prednosolone	2,0
Lactose	250,00
Stéarate de magnésium	1,00

Les constituants pulvérisés sont mélangés et placés dans une capsule en gélatine opaque n° 3.

Exemple 8

On donne ci-après des exemples de suspensions aqueuses stériles des mélanges thérapeutiques décrits ci-dessus :

	Par cm <sup>3</sup> , mg
Cyclobenzaprine	4,00
20 Bétaméthasone	0,25
Monostéarate de glycéryle	10,000
Polysorbate 80	0,050
Chlorure de sodium	0,500
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,150
25 Eau exempte de pyrogène, complément à	1,000 cm <sup>3</sup>

Le monostéarate de glycéryle et le Polysorbate 80 sont dispersés à 65°C dans de l'eau contenant le chlorure de sodium et le parahydroxybenzoate de méthyle. Le mélange résultant est distillé par passage à l'autoclave. Après refroidissement du véhicule à la température ambiante, on y disperse la cyclobenzaprine et la bétaméthasone stériles. L'émulsion résultante est subdivisée et mise dans des fioles ambrées avec protection contre la lumière pendant la subdivision.

Exemple 9

	Par comprimé, mg
Cyclobenzaprine	5,000
Phénylbutazone	50,000
Lactose	79,000
Amidon de maïs	5,000

Acétate-phtalate de cellulose (à 2 % dans  
l'acétone)

2,000

On ajoute :

	Amidon de maïs	5,00
5	Gomme de Guar	5,00
	Stéarate de magnésium	2,00

La cyclobenzaprime, la phénylbutazone, le lactose et l'amidon de maïs sont réduits à l'état d'une poudre fine par broyage et remélange. Le mélange est granulé avec la solution d'acétate-phtalate de cellulose. La masse mouillée est passée à travers un tamis en acier inoxydable n° 10 et séchée dans l'obscurité à 43,3°C. Les granules séchés sont passés à travers un tamis en acier inoxydable n° 20 et on ajoute la quantité supplémentaire d'amidon de maïs, la gomme de Guar et le stéarate de magnésium. On comprime le mélange en utilisant un poinçon à courbure normale de 6,35 mm pour former des comprimés et les comprimés peuvent être revêtus d'une pellicule protectrice classique.

Exemple 10

20		Par comprimé, mg
	Cyclobenzaprime	5,0
	Oxyphenbutazone	50,0
	Phosphate dibasique de calcium	50,0
	Lactose	45,0
25	Ethyl-cellulose (à 5 % dans l'éthanol)	2,0
	On ajoute :	
	Amidon de maïs	5,0
	Stéarate de magnésium	1,0

La cyclobenzaprime, l'oxyphenbutazone, le phosphate de calcium et le lactose sont mélangés de manière à former une poudre fine, c'est-à-dire passant à travers un tamis de 0,25 mm d'ouverture de maille. La poudre est granulée avec la solution d'éthyl cellulose et la masse humide est passée à travers un tamis n° 10, séchée à 43,3°C et passée à travers un tamis en acier inoxydable n° 20. On ajoute l'amidon de maïs et le stéarate de magnésium et on comprime le mélange en comprimés avec un poinçon de 6,35 mm. Ces comprimés peuvent être revêtus d'une pellicule protectrice.



71 47771

-44-

2121529

Exemple 11

	Par comprimé, mg
Cyclobenzaprine	5,0
Phénylbutazone	25,0
5 Lactose	87,17
Amidon de maïs	5,00
Acétate-phthalate de cellulose (2 % dans l'acétone)	2,00
On ajoute :	
10 Amidon de maïs	5,00
Gomme de Guar	5,00
Stéarate de magnésium	2,00
Les comprimés sont préparés comme décrit dans l'Exemple 1.	

15 Exemple 12

	Par comprimé, mg
Cyclobenzaprine	5,0
Oxyphenbutazone	100,0
Phosphate dibasique de calcium	80,0
20 Stéarate de magnésium	1,0
On ajoute :	
Amidon de maïs	5,0
Stéarate de magnésium	1,0
Les comprimés sont préparés comme décrit dans l'Exemple 1.	

25 1.

Exemple 13

	Par comprimé, mg
Cyclobenzaprine	10,0
Phénylbutazone	50,0
Phosphate dibasique de calcium	80,0
30 Stéarate de magnésium	1,0
On ajoute :	
Amidon de maïs	5,0
Stéarate de magnésium	1,0

Les comprimés sont préparés comme dans l'Exemple 1.

35 On donne ci-après des exemples de capsules contenant de la cyclobenzaprine et de la phénylbutazone :

" Exemple 14

	Par capsule, mg
Cyclobenzaprine	5,0
Phénylbutazone	50
5 Lactose	415
Stéarate de magnésium	2,00

La poudre mélangée est mise en capsules.

Exemple 15

	Par capsule, mg
10 Cyclobenzaprine	10,0
Oxyphenbutazone	100,0
Lactose	250,00
Stéarate de magnésium	1,00

Les constituants pulvérisés sont mélangés et mis dans  
15 une capsule en gélatine opaque n° 3.

Exemple 16

On donne ci-après un exemple des suspensions aqueuses  
stériles des mélanges thérapeutiques décrits ci-dessus :

	Par cm <sup>3</sup> , mg
20 Cyclobenzaprine	5,00
Phénylbutazone	50,00
Monostéarate de glycéryle	10,000
Polysorbate 80	0,050
Chlorure de sodium	0,500
25 Parahydroxybenzoate de méthyle	0,150
Eau exempte de pyrogène, complément à	1,000 cm <sup>3</sup>

Le monostéarate de glycéryle et le Polysorbate 80 sont  
dispersés à 65°C dans de l'eau contenant le chlorure de sodium  
et le parahydroxybenzoate de méthyle. Le mélange résultant est  
30 stérilisé par passage à l'autoclave. Après refroidissement du  
véhicule à la température ambiante, on y disperse la cyclobenza-  
prine et la phénylbutazone stériles. La suspension résultante  
est subdivisée et mise dans des fioles ambrées avec protection  
contre la lumière durant la subdivision.

71 47771

2121229

Exemple 17

	Par comprimé, mg
Cyclobenzaprine	5,000
Chlordiazépoxyde	5,000
5 Lactose	79,000
Amidon de maïs	5,000
Acétate-phthalate de cellulose (à 2 % dans l'acétone)	<u>2,000</u>
	97,000
10 On ajoute :	
Amidon de maïs	5,00
Gomme de Guar	5,00
Stéarate de magnésium	<u>2,00</u>
	109,00
15 La cyclobenzaprine, le chlordiazépoxyde, le lactose et l'amidon de maïs sont réduits à l'état d'une poudre fine par broyage et remélange. Le mélange est granulé avec la solution d'acétate-phthalate de cellulose. La masse mouillée est passée à travers un tamis en acier inoxydable n° 10 et séchée dans l'obscurité à 43,3°C. Les granules séchés sont passés à travers un tamis en acier inoxydable n° 20 et on ajoute la quantité supplémentaire d'amidon de maïs, la gomme de Guar et le stéarate de magnésium. On comprime le mélange en utilisant un poinçon à courbure normale de 6,35 mm pour former des comprimés et le	
25 comprimé peut être revêtu d'une pellicule protectrice classique.	

Exemple 18

	Par comprimé, mg
Cyclobenzaprine	8,0
Chlordiazépoxyde	4,0
30 Phosphate dibasique de calcium	50,0
Lactose	45,0
Ethyl cellulose (à 5 % dans l'éthanol)	<u>2,0</u>
	109,0
On ajoute :	
35 Amidon de maïs	5,0
Stéarate de magnésium	<u>1,0</u>
	115,0

La cyclobenzaprine, le chlórdiazépoxyde, le phosphate de calcium et le lactose sont mélangés de manière à former une poudre fine, c'est-à-dire passant à travers un tamis de 0,25 mm d'ouverture de maille. La poudre est granulée avec la solution d'éthyl cellulose et la masse humide est passée à travers un tamis n° 10, séchée à 43,3°C et passée à travers un tamis en acier inoxydable n° 20. On ajoute l'amidon de maïs et le stéarate de magnésium et on comprime le mélange en comprimés avec un poinçon de 6,35 mm. Ces comprimés peuvent être revêtus d'une pellicule protectrice.

Exemple 19

	Par comprimé, mg
Cyclobenzaprine	10,0
Chlórdiazépoxyde	10,0
15 Lactose	87,17
Amidon de maïs	5,00
Acétate-phtalate de cellulose (2 % dans l'acétone)	2,00
On ajoute :	
20 Amidon de maïs	5,00
Gomme de Guar	5,00
Stéarate de magnésium	2,00
Les comprimés sont préparés comme décrit dans l'Exemple 1.	

Exemple 20

	Par comprimé, mg
Cyclobenzaprine	4,0
Chlórdiazépoxyde	4,0
Phosphate dibasique de calcium	80,0
30 Stéarate de magnésium	1,0
On ajoute :	
Amidon de maïs	5,0
Stéarate de magnésium	1,0
Les comprimés sont préparés comme décrit dans l'Exemple 1.	
35 1.	

71 47771

-20-

2121329

Exemple 21

	Par comprimé, mg
Cyclobenzaprine	10,0
Chlordiazépoxyde	10,0
5 Phosphate dibasique de calcium	80,0
Stéarate de magnésium	1,0
On ajoute :	
Amidon de maïs	5,0
Stéarate de magnésium	1,0

- 10 Les comprimés sont préparés comme dans l'Exemple 1.  
On donne ci-après des exemples de capsules contenant de la cyclobenzaprine et du chlordiazépoxyde: /

Exemple 22

	Par capsule, mg
15 Cyclobenzaprine	5,0
Chlordiazépoxyde	5,0
Lactose	415,25
Stéarate de magnésium	2,00

La poudre mélangée est mise en capsules.

20 Exemple 23

	Par capsule, mg
Cyclobenzaprine	10,0
Chlordiazépoxyde	10,0
Lactose	250,00
25 Stéarate de magnésium	1,00

Les constituants pulvérisés sont mélangés et placés dans une capsule en gélatine opaque n° 3.

Exemple 24

- 30 On donne ici un exemple des suspensions aqueuses stériles des mélanges thérapeutiques décrits ci-dessus :

	Par cm <sup>3</sup> , mg
Cyclobenzaprine	4,00
Chlordiazépoxyde	4,00
Monostéarate de glycéryle	10,000
35 Polysorbate 80	0,050
Chlorure de sodium	0,500
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,150
Eau exempte de pyrogène, complément à	1,000 cm <sup>3</sup>

Le monostéarat de glycéryl et le Polysorbate 80 sont dispersés à 65°C dans de l'eau contenant le chlorure de sodium et le parahydroxybenzoate de méthyle. Le mélange résultant est stérilisé par passage à l'autoclave. Après refroidissement du  
 5 véhicule à la température ambiante, on y disperse la cyclobenzaprime et le chlordiazépoxyde stériles. La suspension résultante est subdivisée entre des fioles ambrées avec protection contre la lumière durant la subdivision.

Exemple 25

10		Par comprimé, mg
	Cyclobenzaprime	5,0
	Indométhacine	25,0
	Lactose	68,0
	Amidon de maïs	5,0
15	Acétate-phtalate de cellulose (à 2 % dans l'acétone)	2,0
	On ajoute :	
	Amidon de maïs	5,00
	Gomme de Guar	5,00
20	Stéarate de magnésium	2,00

La cyclobenzaprime, l'indométhacine, le lactose et l'amidon de maïs sont réduits à l'état d'une poudre fine par broyage et remélange. Le mélange est granulé avec la solution d'acétate-phtalate de cellulose. La masse mouillée est passée  
 25 à travers un tamis en acier inoxydable n° 10 et séchée dans l'obscurité à 43,3°C. Les granules séchés sont passés à travers un tamis en acier inoxydable n° 20 et on ajoute la quantité supplémentaire d'amidon de maïs, la gomme de Guar et le stéarate de magnésium. On comprime le mélange en utilisant un poinçon à  
 30 courbure normale de 6,35 mm pour former des comprimés et les comprimés peuvent être revêtus d'une pellicule protectrice classique.

Exemple 26

		Par comprimé, mg
35	Cyclobenzaprime	8,0
	Indométhacine	30,0
	Phosphate dibasique de calcium	50,0
	Lactose	45,0
	Ethyl cellulose (à 5 % dans l'éthanol)	2,0

71 47771

-20-

2121028

On ajoute :

Amidon de maïs	5,0
Stéarate de magnésium	1,0

- La cyclobenzaprine, l'indométhacine, le phosphate de calcium et le lactose sont mélangés de manière à former une poudre fine, c'est-à-dire passant à travers un tamis de 0,25 mm d'ouverture de maille. La poudre est granulée avec la solution d'éthyl cellulose et la masse humide est passée à travers un tamis n° 10, séchée à 43,3°C et passée à travers un tamis en acier inoxydable n° 20. On ajoute l'amidon de maïs et le stéarate de magnésium et on comprime le mélange en comprimés avec un poinçon de 6,35 mm. Ces comprimés peuvent être revêtus d'une pellicule protectrice.

Exemple 27

15		par comprimé, mg
	Cyclobenzaprine	10,0
	Indométhacine	30,0
	Lactose	87,17
	Amidon de maïs	5,00
20	Acétate-phthalate de cellulose (2 % dans l'acétone)	2,00

On ajoute :

	Amidon de maïs	5,00
	Gomme de Guar	5,00
25	Stéarate de magnésium	2,00

Les comprimés sont préparés comme décrit dans l'Exemple

1.

Exemple 28

		Par comprimé, mg
30	Cyclobenzaprine	5,0
	Indométhacine	25,0
	Phosphate dibasique de calcium	80,0
	Stéarate de magnésium	1,0

On ajoute :

35	Amidon de maïs	5,0
	Stéarate de magnésium	1,0

Les comprimés sont préparés comme décrit dans l'Exemple

1.

Exemple 29

	Par comprimé, mg
Cyclobenzaprine	10,0
Indométhacine	50,0
5 Phosphate dibasique de calcium	80,0
Stéarate de magnésium	1,0
On ajoute :	
Amidon de maïs	5,0
Stéarate de magnésium	1,0
10 Les comprimés sont préparés comme dans l'Exemple 1.	
On donne ci-après des exemples de capsules contenant de la cyclobenzaprine et de l'indométhacine :	

Exemple 30

	Par capsule, mg
15 Cyclobenzaprine	5,0
Indométhacine	25,0
Lactose	415,25
Stéarate de magnésium	2,00

La poudre mélangée est mise en capsules.

20 Exemple 31

	Par capsule, mg
Cyclobenzaprine	4,0
Indométhacine	10,0
Lactose	250,00
25 Stéarate de magnésium	1,00

Les constituants pulvérisés sont mélangés et mis dans une capsule en gélatine opaque n° 3.

Exemple 32

On donne ici un exemple des suspensions aqueuses stériles des mélanges thérapeutiques décrits ci-dessus :

	Par cm <sup>3</sup> , mg
Cyclobenzaprine	2,0
Indométhacine	10,0
Monostéarate de glycéryle	10,000
35 Polysorbate 80	0,050
Chlorure de sodium	0,500
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,150
Eau exempte de pyrogène, complément à	1,000 cm <sup>3</sup>



71 47771

4121329

Le monostéarate de glycéryle et le Polysorbate 80 sont dispersés à 65°C dans de l'eau contenant le chlorure de sodium et le parahydroxybenzoate de méthyle. Le mélange résultant est stérilisé par passage à l'autoclave. Après refroidissement du  
5 véhicule à la température ambiante, on y disperse la cyclobenzaprine et l'indométhacine stériles. La suspension résultante est répartie entre des fioles ambrées avec protection contre la lumière durant la subdivision .

- REVENDEICATIONS -

1 - Un procédé pour provoquer le relâchement des muscles du squelette chez des patients, caractérisé en ce qu'il comprend l'administration à ces patients d'une quantité thérapeu-  
5 tiquement efficace de cyclobenzaprine ou de ses sels d'addition d'acides non toxiques pharmaceutiquement acceptables et d'indométhacine.

2 - Un procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le rapport de la cyclobenzaprine à l'indométhacine est  
10 compris entre 7 et 1 partie environ en poids d'indométhacine par partie en poids de cyclobenzaprine.

3 - Une composition sous une forme de dosage unitaire ayant une activité de relâchement des muscles du squelette comprenant une quantité thérapeutiquement efficace de cyclobenza-  
15 prine ou de ses sels d'addition d'acides non toxiques pharmaceutiquement acceptables et d'indométhacine.

4 - Une composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que pour chaque partie en poids de cyclobenzaprine elle comprend de 7 à 1 partie en poids environ d'indométhacine.

20 5 - Un procédé pour provoquer le relâchement des muscles du squelette chez des patients, caractérisé en ce qu'il comprend l'administration à ces patients d'une quantité thérapeutiquement efficace de cyclobenzaprine ou de ses sels d'addition d'acides non toxiques pharmaceutiquement acceptables et de chlor-  
25 diazépoxyde ou de ses sels d'addition d'acides non toxiques pharmaceutiquement acceptables.

6 - Un procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le rapport de la cyclobenzaprine au chlordiazépoxyde est compris entre 0,5 et 2,25 parties environ en poids du premier  
30 constituant par partie en poids du deuxième.

7 - Une composition sous une forme de doses unitaires ayant une activité de relâchement des muscles du squelette comprenant une quantité thérapeutiquement efficace de cyclobenzaprine ou de ses sels d'addition d'acides non toxiques pharmaceuti-  
35 quement acceptables et de chlordiazépoxyde ou de ses sels d'addition d'acides non toxiques pharmaceutiquement acceptables.

8 - Une composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que, pour chaque partie en poids de chlordiazépoxyde

16 - Un procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que pour chaque partie en poids de bétaméthasone on utilise de 20 à 10 parties environ en poids de cyclobenzaprime.

5 17 - Un procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que pour chaque partie en poids de dexaméthasone on utilise de 25 à 15 parties environ en poids de cyclobenzaprime.

18 - Un procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que pour chaque partie en poids de triamcinolone, on utilise de 3 à 2 parties environ en poids de cyclobenzaprime.

10 19 - Un procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que pour chaque partie en poids de méthylprednisolone, on utilise de 3 à 2 parties environ en poids de cyclobenzaprime.

15 20 - Un procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que, pour chaque partie en poids de prednisone, on utilise de 3 à 1,5 parties environ en poids de cyclobenzaprime.

20 21 - Une composition sous la forme de doses unitaires ayant une activité de relâchement des muscles du squelette comprenant une quantité thérapeutiquement efficace de cyclobenzaprime ou de ses sels d'addition d'acides non toxiques pharmaceutiquement acceptables et d'un corticostéroïde choisi parmi la prednisolone, la bétaméthasone, la dexaméthasone, la triamcinolone, la méthylprednisolone et la prednisone.

25 22 - Une composition selon la revendication 21, caractérisée en ce que pour chaque partie en poids de corticostéroïde elle comprend de 50 à 1,5 parties environ en poids de cyclobenzaprime.

23 - Une composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que pour chaque partie en poids de prednisolone elle comprend de 3 à 1 parties environ en poids de cyclobenzaprime.

30 24 - Une composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que pour chaque partie en poids de bétaméthasone elle comprend de 20 à 10 parties environ en poids de cyclobenzaprime.

35 25 - Une composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que pour chaque partie en poids de dexaméthasone elle comprend de 25 à 15 parties environ en poids de cyclobenzaprime.

71 47771

-20-

2121329

26 - Une composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que pour chaque partie en poids de triamcinolone on utilise de 3 à 2 parties environ en poids de cyclobenzaprime.

5 27 - Une composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que pour chaque partie en poids de méthylprednisolone, on utilise de 3 à 2 parties environ en poids de cyclobenzaprime.

10 28 - Une composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que pour chaque partie en poids de prednisone on utilise de 3 à 1,5 parties environ en poids de cyclobenzaprime.